

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-137814

(43)Date of publication of application : 14.05.2003

(51)Int.Cl.

A61K 45/06
A61K 9/50
A61K 31/352
A61K 31/36
A61K 31/4025
A61K 31/42
A61K 31/4535
A61K 31/506
A61K 31/663
A61K 38/00
A61P 3/14
A61P 5/06
A61P 9/00
A61P 13/08
A61P 15/00
A61P 15/08
A61P 15/12
A61P 19/08
A61P 25/28
A61P 35/00
A61P 35/04
A61P 43/00
// C07K 7/06
C07K 7/64

(21)Application number : 2002-231922 (71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 08.08.2002 (72)Inventor : FURUYA SHUICHI
KUSAKA MASAMI

(30)Priority

Priority number : 2001244616 Priority date : 10.08.2001 Priority country : JP

(54) COMBINED PHARMACEUTICAL OF GnRH AGONIST

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a combined pharmaceutical having improved prophylactic/ remedial effects on various kinds of diseases and capable of improving quality of patient's life by utilizing a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist.

SOLUTION: This combined pharmaceutical is given by combining the GnRH agonist with other pharmaceuticals selected from a selective estrogen receptor modulator, selective androgen receptor modulator, sex hormone synthesis inhibitor, receptor-type tyrosine kinase inhibitor, bone metabolism regulator, cytokine/ chemokine inhibitor, and endothelin receptor antagonist. The pharmaceutical is concretely used as a prophylactic/remedial pharmaceutical for breast cancer, pubertas praecox, endometriosis, uterine myoma, Alzheimer's disease, cardiovascular diseases, menopause, maleise, metastasis of cancers, premenstrual syndrome, dysmenorrhea, metabolic disturbance of calcium and phosphorus in the bone, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 13.07.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-137814

(P2003-137814A)

(43) 公開日 平成15年5月14日 (2003.5.14)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 45/06	Z N A	A 6 1 K 45/06	4 C 0 7 6
9/50		9/50	4 C 0 8 4
31/352		31/352	4 C 0 8 6
31/36		31/36	4 H 0 4 5
31/4025		31/4025	

審査請求 未請求 請求項の数37 O L (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-231922(P2002-231922)

(22) 出願日 平成14年8月8日 (2002.8.8)

(31) 優先権主張番号 特願2001-244616(P2001-244616)

(32) 優先日 平成13年8月10日 (2001.8.10)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 古矢 修一

茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田

春日ハイツ603号

(72) 発明者 日下 雅美

兵庫県神戸市西区学園東町1丁目4番102

-301号

(74) 代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 G n R H アゴニストの併用剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 G n R H アゴニストによる各種疾病の予防・治療効果の向上と Q O L の向上を目指した併用剤の提供。

【解決手段】 G n R H アゴニストと S E R M 薬、 S A R M 薬、性ホルモン合成阻害薬、受容体型チロシンキナーゼ阻害薬、骨代謝調節薬、サイトカイン・ケモカイン阻害薬、及びエンドセリン受容体アンタゴニストから選ばれる薬物を併用する。具体的用途としては、乳癌、思春期早発症、子宮内膜症、子宮筋腫、アルツハイマー病、循環器系疾患、更年期障害、不定愁訴、癌転移、P M S、月経困難症、カルシウム・リン骨代謝障害等の予防、治療薬がある。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 GnRH アゴニストと SERM (selective estrogen receptor modulator) 薬とを組み合わせる乳癌、思春期早発症、子宮内膜症、子宮筋腫、アルツハイマー病、循環器系疾患、更年期障害、不定愁訴、癌転移、PMS (premenstrual syndrome)、月経困難症またはカルシウム・リン骨代謝障害の予防・治療用医薬。

【請求項 2】 SERM 薬がラロキシフェン、アルゾキシフェン、ラソフォキシフェン、TSE-424、SERM-3339 または SPC-8490 である請求項 1 記載の医薬。

【請求項 3】 子宮内膜症治療後の受精卵着床率の向上薬である請求項 1 記載の医薬。

【請求項 4】 哺乳動物に対して、GnRH アゴニストの有効量と SERM 薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする乳癌、思春期早発症、子宮内膜症、子宮筋腫、アルツハイマー病、循環器系疾患、更年期障害、不定愁訴、癌転移、PMS、月経困難症またはカルシウム・リン骨代謝障害の予防・治療方法。

【請求項 5】 哺乳動物に対して、GnRH アゴニストの有効量と SERM 薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする Add-Back 療法。

【請求項 6】 哺乳動物に対して、GnRH アゴニストの有効量と SERM 薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする子宮内膜症治療後の受精卵着床率の向上方法。

【請求項 7】 哺乳動物に対して、GnRH アゴニストの有効量と SERM 薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする乳癌または子宮筋腫を縮小した後、外科手術または放射線治療を行うことを特徴とする乳癌または子宮筋腫の治療方法。

【請求項 8】 GnRH アゴニストと SARM (selective androgen receptor modulator) 薬とを組み合わせる前立腺癌または前立腺肥大症の予防・治療用医薬。

【請求項 9】 SARM 薬が LGD 2226 である請求項 8 記載の医薬。

【請求項 10】 哺乳動物に対して、GnRH アゴニストの有効量と SARM 薬の有効量とを組み合わせる前立腺癌または前立腺肥大症を縮小した後、外科手術または放射線治療を行うことを特徴とする前立腺癌または前立腺肥大症の治療方法。

【請求項 11】 GnRH アゴニストと性ホルモン合成阻害薬とを組み合わせる前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療用医薬。

【請求項 12】 性ホルモン合成阻害薬がリアーゼ阻害薬である請求項 11 記載の医薬。

【請求項 13】 MAB (Maximum androgen blockade) 療法剤である請求項 11 記載の医薬。

2

【請求項 14】 哺乳動物に対して、GnRH アゴニストの有効量とリアーゼ阻害薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療方法。

【請求項 15】 哺乳動物に対して、GnRH アゴニストの有効量とリアーゼ阻害薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする MAB (Maximum androgen blockade) 療法。

【請求項 16】 哺乳動物に対して、GnRH アゴニストの有効量とリアーゼ阻害薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする前立腺癌または乳癌を縮小した後、外科手術または放射線治療を行うことを特徴とする前立腺癌または乳癌の治療方法。

【請求項 17】 GnRH アゴニストと受容体型チロシinkinase 阻害薬とを組み合わせる前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療用医薬。

【請求項 18】 受容体型チロシinkinase 阻害薬がゲフィチニブ、イマチニブ、セマキサニブ、SI-774、SU-6668、SU-101、GW-2016 または CI-1033 である請求項 17 記載の医薬。

【請求項 19】 哺乳動物に対して、GnRH アゴニストの有効量と受容体型チロシinkinase 阻害薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療方法。

【請求項 20】 血中の可溶性 HER 2 量の濃度に応じて、GnRH アゴニストの有効量と受容体型チロシinkinase 阻害薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする請求項 19 記載の予防・治療方法。

【請求項 21】 GnRH アゴニストと骨代謝調節薬とを組み合わせる前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、更年期障害、またはカルシウム・リン骨代謝障害の予防・治療用医薬。

【請求項 22】 骨代謝調節薬がアレンドロン酸、エチドロン酸、イバンドロン酸、インカドロン酸、リセドロン酸、クロドロン酸、パミドロン酸、オルパドロン酸、ゾレドロン酸、チルドロン酸、ネリドロン酸、EB-1053、YH529、イプリフラボンまたはオステオプロテゲリンである請求項 21 記載の医薬。

【請求項 23】 哺乳動物に対して、GnRH アゴニストの有効量と骨代謝調節薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、更年期障害、またはカルシウム・リン骨代謝障害の予防・治療方法。

【請求項 24】 GnRH アゴニストと免疫療法薬とを組み合わせる前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療用医薬。

50

(3)

3

【請求項25】哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量と免疫療法薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療方法。

【請求項26】血中の可溶化HER2量の濃度に応じて、GnRHアゴニストの有効量と免疫療法薬の有効量とを組み合わせる請求項25記載の予防・治療方法。

【請求項27】哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量と免疫療法薬の有効量とを組み合わせることで前立腺癌、乳癌または子宮筋腫を縮小した後、外科手術または放射線治療を行うことを特徴とする前立腺癌、乳癌または子宮筋腫の治療方法。

【請求項28】GnRHアゴニストとサイトカイン・ケモカイン阻害薬とを組み合わせる前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療用医薬。

【請求項29】哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量とサイトカイン・ケモカイン阻害薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療方法。

【請求項30】血中の可溶化HER2量の濃度に応じて、GnRHアゴニストの有効量とサイトカイン・ケモカイン阻害薬の有効量とを組み合わせる請求項29記載の予防・治療方法。

【請求項31】GnRHアゴニストとエンドセリン受容体アンタゴニストとを組み合わせる前立腺癌、前立腺癌の術後再発、または前立腺癌の転移の予防・治療用医薬。

【請求項32】エンドセリン受容体アンタゴニストがアトラセンタン、YM-598、TA-0201、Bosentan、SB-217242、SB-209670、TBC-11251、BQ-123、ABT-627または式

Cyclo [-D-Asp-Asp(R1)-Asp-D-Thg(2)-Leu-D-Trp-]

〔式中、Asp(R1)はアスパラギン酸β-4-フェニルピペラジニアミド残基を、Thg(2)は2-チエニルグリシン残基を示す。〕で表されるペプチドあるいはそのジナトリウム塩である請求項31記載の医薬。

【請求項33】哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量とエンドセリン受容体アンタゴニストの有効量とを組み合わせることを特徴とする前立腺癌、前立腺癌の術後再発、または前立腺癌の転移の予防・治療方法。

【請求項34】GnRHアゴニストが、式
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

〔式中、YはDLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2Nalおよ

4

びDHis(ImBzl)から選ばれる残基を、ZはNH-C₂H₅またはGly-NH₂をそれぞれ示す。〕で表わされるペプチドまたはその塩である請求項1、11、17、21、24、28または31記載の医薬。

【請求項35】GnRHアゴニストが、式
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅で表されるペプチドの酢酸塩である請求項34記載の医薬。

【請求項36】GnRHアゴニストを徐放性製剤または埋め込み剤として使用する請求項1、11、17、21、24、28または31記載の医薬。

【請求項37】徐放性製剤が徐放型マイクロカプセルである請求項36記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、GnRHアゴニストと特定の薬物とを組み合わせる新規医薬などに関する。

【0002】

【従来の技術】LHRH（もしくはGnRH）として知られる黄体形成ホルモン放出ホルモンは視床下部から放出され、下垂体のレセプターに結合する。これによって放出されるLH（黄体形成ホルモン）とFSH（卵巣刺激ホルモン）は性腺に作用してステロイド性ホルモンを合成する。黄体形成ホルモン放出ホルモン作用が強い化合物の連続投与は、利用可能なレセプター数の減少をもたらす、性腺由来ステロイド性ホルモンの形成が抑制される。このことを利用してGnRH作用を有する化合物は、前立腺癌、良性前立腺肥大、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、乳癌等の性ホルモン依存性疾患などの治療薬として臨床適応されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、GnRHアゴニストによる各種疾病の予防・治療効果を向上させ、またQOL（quality of life、生活の質）を向上させることができる医薬および予防・治療方法を提供することを課題とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、GnRHアゴニストとSERM薬、SARM薬、性ホルモン合成阻害薬、受容体型チロシンキナーゼ阻害薬、骨代謝調節薬、免疫療法薬、サイトカイン・ケモカイン阻害薬およびエンドセリン受容体アンタゴニストから選ばれる薬物を併用することにより、例えば、GnRHアゴニストによる各種疾病の予防・治療効果を著しく向上させることができ、またQOLを著しく改善することができることを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づいてさらに研究した結果、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、

(4)

5

〔1〕 GnRHアゴニストとSERM (selective estrogen receptor modulator) 薬とを組み合わせる乳癌、思春期早発症、子宮内膜症、子宮筋腫、アルツハイマー病、循環器系疾患、更年期障害、不定愁訴、癌転移、PMS (premenstrual syndrome)、月経困難症またはカルシウム・リン骨代謝障害の予防・治療用医薬；

〔2〕 SERM薬がラロキシフェン、アルゾキシフェン、ラソフォキシフェン、TSE-424、SERM-3339またはSPC-8490である前記〔1〕記載の医薬；

〔3〕 子宮内膜症治療後の受精卵着床率の向上薬である前記〔1〕記載の医薬；

〔4〕 哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量とSERM薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする乳癌、思春期早発症、子宮内膜症、子宮筋腫、アルツハイマー病、循環器系疾患、更年期障害、不定愁訴、癌転移、PMS、月経困難症またはカルシウム・リン骨代謝障害の予防・治療方法；

〔5〕 哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量とSERM薬の有効量とを組み合わせることを特徴とするAdd-Back療法；

〔6〕 哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量とSERM薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする子宮内膜症治療後の受精卵着床率の向上方法；

〔7〕 哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量とSERM薬の有効量とを組み合わせることで乳癌または子宮筋腫を縮小した後、外科手術または放射線治療を行うことを特徴とする乳癌または子宮筋腫の治療方法；

〔8〕 GnRHアゴニストとSARM (selective androgen receptor modulator) 薬とを組み合わせる前立腺癌または前立腺肥大症の予防・治療用医薬；

〔9〕 SARM薬がLGD2226である前記〔8〕記載の医薬；

〔10〕 哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量とSARM薬の有効量とを組み合わせることで前立腺癌または前立腺肥大症を縮小した後、外科手術または放射線治療を行うことを特徴とする前立腺癌または前立腺肥大症の治療方法；

〔11〕 GnRHアゴニストと性ホルモン合成阻害薬とを組み合わせる前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療用医薬；

〔12〕 性ホルモン合成阻害薬がリアーゼ阻害薬である前記〔11〕記載の医薬；

〔13〕 MAB (Maximum androgen blockade) 療法剤である前記〔11〕記載の医薬；

〔14〕 哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量とリアーゼ阻害薬の有効量とを組み合わせることを

6

ことを特徴とする前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療方法；

〔15〕 哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量とリアーゼ阻害薬の有効量とを組み合わせることを特徴とするMAB (Maximum androgen blockade) 療法；

〔16〕 哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量とリアーゼ阻害薬の有効量とを組み合わせることで前立腺癌または乳癌を縮小した後、外科手術または放射線治療を行うことを特徴とする前立腺癌または乳癌の治療方法；

〔17〕 GnRHアゴニストと受容体型チロシンキナーゼ阻害薬とを組み合わせる前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療用医薬；

〔18〕 受容体型チロシンキナーゼ阻害薬がゲフィチニブ、イマチニブ、セマキサニブ、SI-774、SU-6668、SU-101、GW-2016またはCI-1033である前記〔17〕記載の医薬；

〔19〕 哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量と受容体型チロシンキナーゼ阻害薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療方法；

〔20〕 血中の可溶性HER2量の濃度に応じて、GnRHアゴニストの有効量と受容体型チロシンキナーゼ阻害薬の有効量とを組み合わせる前記〔19〕記載の予防・治療方法；

〔21〕 GnRHアゴニストと骨代謝調節薬とを組み合わせる前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、更年期障害、またはカルシウム・リン骨代謝障害の予防・治療用医薬；

〔22〕 骨代謝調節薬がアレンドロン酸、エチドロン酸、イバンドロン酸、インカドロン酸、リセドロン酸、クロドロン酸、パミドロン酸、オルパドロン酸、ゾレドロン酸、チルドロン酸、ネリドロン酸、EB-1053、YH529、イブリフラボンまたはオステオプロテゲリンである前記〔21〕記載の医薬；

〔23〕 哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量と骨代謝調節薬の有効量とを組み合わせることを特徴とする前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、更年期障害、またはカルシウム・リン骨代謝障害の予防・治療方法；

〔24〕 GnRHアゴニストと免疫療法薬とを組み合わせる前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療用医薬；

〔25〕 哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量と免疫療法薬の有効量とを組み合わせることを

(5)

7

を特徴とする前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療方法；

〔26〕血中の可溶性HER2量の濃度に応じて、GnRHアゴニストの有効量と免疫療法薬の有効量とを組み合わせ投与する前記〔25〕記載の予防・治療方法；

〔27〕哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量と免疫療法薬の有効量とを組み合わせ投与して前立腺癌、乳癌または子宮筋腫を縮小した後、外科手術または放射線治療を行うことを特徴とする前立腺癌、乳癌または子宮筋腫の治療方法；

〔28〕GnRHアゴニストとサイトカイン・ケモカイン阻害薬とを組み合わせる前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療用医薬；

〔29〕哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量とサイトカイン・ケモカイン阻害薬の有効量とを組み合わせ投与することを特徴とする前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、または前立腺癌もしくは乳癌の転移の予防・治療方法；

〔30〕血中の可溶性HER2量の濃度に応じて、GnRHアゴニストの有効量とサイトカイン・ケモカイン阻害薬の有効量とを組み合わせ投与する前記〔29〕記載の予防・治療方法；

〔31〕GnRHアゴニストとエンドセリン受容体アンタゴニストとを組み合わせる前立腺癌、前立腺癌の術後再発、または前立腺癌の転移の予防・治療用医薬；

〔32〕エンドセリン受容体アンタゴニストがアトラセンタン、YM-598、TA-0201、Bosentan、SB-217242、SB-209670、TB C-11251、BQ-123、ABT-627または式

Cyclo [-D-Asp-Asp(R1)-Asp-D-Thg(2)-Leu-D-Trp-]

〔式中、Asp(R1)はアスパラギン酸β-4-フェニルピペラジニアミド残基を、Thg(2)は2-チエニルグリシン残基を示す。〕で表されるペプチドあるいはそのジナトリウム塩である前記〔31〕記載の医薬；

〔33〕哺乳動物に対して、GnRHアゴニストの有効量とエンドセリン受容体アンタゴニストの有効量とを組み合わせ投与することを特徴とする前立腺癌、前立腺癌の術後再発、または前立腺癌の転移の予防・治療方法；

〔34〕GnRHアゴニストが、式

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

〔式中、YはDLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2NalおよびDHis(ImBzl)から選ばれる残基を、ZはNH-C₂H₅またはGly-NH₂をそれぞれ示す。〕で表わされるペプチドまたはその塩である前記〔1〕、〔11〕、〔17〕、〔21〕、〔24〕、〔28〕または〔31〕記載の医薬；

〔35〕GnRHアゴニストが、式

8

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅で表されるペプチドの酢酸塩である前記〔34〕記載の医薬；

〔36〕GnRHアゴニストを徐放性製剤または埋め込み剤として使用する前記〔1〕、〔11〕、〔17〕、〔21〕、〔24〕、〔28〕または〔31〕記載の医薬および

〔37〕徐放性製剤が徐放型マイクロカプセルである前記〔36〕記載の医薬などに関する。

10 【0005】

【発明の実施の形態】GnRHアゴニストとしては、ホルモン依存性疾患、特に性ホルモン依存性癌（例、前立腺癌、子宮癌、乳癌、下垂体腫瘍など）、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、思春期早発症、月経困難症、無月経症、月経前症候群、多房性卵巣症候群、前記癌の術後再発、小人症、アルツハイマー病、更年期障害、不定愁訴、前記癌の転移、カルシウム・リン骨代謝障害等の性ホルモン依存性の疾患および避妊（もしくは、その休業後のリバウンド効果を利用した場合には、

20 不妊症）に有効なGnRHアゴニストが挙げられる。さらに性ホルモン非依存性であるがGnRH感受性である良性または悪性腫瘍などに有効なGnRHアゴニストも挙げられる。GnRHアゴニストの具体例としては、例えば、トリートメント ウィズ GnRH アナログ：コントラバーシス アンド パースペクティブ（Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives）〔バルテノン パブリッシング グループ（株）（The Parthenon Publishing Group Ltd.）発行1996年〕、特表平3-503165号公報、特開平3-101695号、同7-97334号および同8-259460号公報などに記載されているペプチド類が挙げられる。

【0006】GnRHアゴニストとしては、例えば、一般式〔II〕

5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z

〔式中、YはDLeu、DAla、DTrp、DSer(tBu)、D2NalおよびDHis(ImBzl)から選ばれる残基を、ZはNH-C₂H₅またはGly-NH₂をそれぞれ示す〕で表わされる生理活性ペプチドまたはその塩などが用いられる。特に、YがDLeuで、

40 ZがNH-C₂H₅であるペプチドまたはその塩（即ち、5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅で表されるペプチドまたはその塩、特にその酢酸塩（酢酸リユープロレリン：武田薬品工業株式会社製）などが好適である。該GnRHアゴニストとして例示したペプチドは薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該ペプチドがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸（例、塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等）、有機酸（例、炭酸、重炭酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等）などとの塩があげられる。

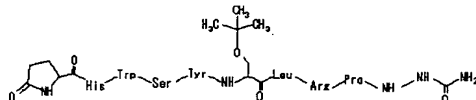
50 該ペプチドがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、

9

無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など）や有機塩基（例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等）などとの塩があげられる。また、該ペプチドは金属錯体化合物（例、銅錯体、亜鉛錯体等）を形成していてもよい。これらのペプチドまたはその塩は、前記文献あるいは公報記載の方法あるいはこれに準じる方法で製造することができる。

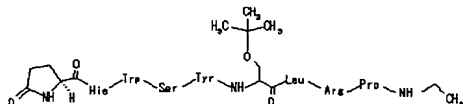
【0007】 GnRHアゴニストとして、上記のリュープロレリン（酢酸リュープロレリン）の他に好ましい具体例としては、例えば、（1）ゴセレリン (Goserelin)

【化1】



（米国特開第4100274号、特開昭52-136172号）、（2）ブセレリン (Buserelin)

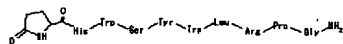
【化2】



（米国特許No. 4, 024, 248、ドイツ特許第2438352号、特開昭和51-41359号）、

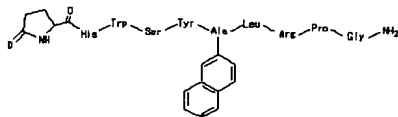
（3）トリプトレリン (Triptorelin)

【化3】



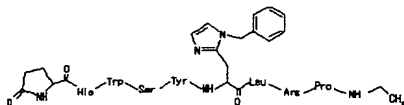
（米国特開第4010125号、特開昭52-31073号）、（4）ナファレリン (Nafarelin)

【化4】



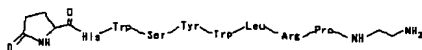
（米国特開第4234571号、特開昭55-164663号、同昭63-264498号、同昭64-25794号）、（5）ヒストレリン (Histrelin)

【化5】



（6）デスロレリン (Deslorelin)

【化6】



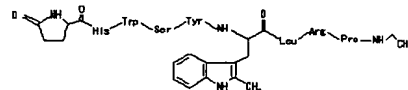
（米国特開第4569967号、同4218439

(6)

10

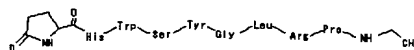
号）、（7）メテレリン (Meterelin)

【化7】



（PCT WO 91/18016）、（8）ゴナドレリン (Gonadorelin)

【化8】



（ドイツ特許第2213737号）など、またはそれらの塩などがあげられる。

【0008】 また、上記のGnRHアゴニスト（好ましくは、式 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅で表されるペプチドまたはその塩（以下、単に「リュープロレリンまたはその塩」と称する場合がある））、より好ましくは酢酸リュープロレリンは、必要に応じて糖衣を施した錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、徐放性製剤などとして経口的に、あるいは水もしくははそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、または懸濁液剤、徐放性製剤（特に徐放型マイクロカプセル）などの注射剤、埋め込み剤（生体内分解性ポリマーを基材として成型されたもの、チタンなどの生体内適合性金属の筒に封入され、一定速度で活性成分を放出するもの）、生体に投与可能な有機溶媒に生体内分解性ポリマーおよび薬物を溶解あるいは分散した注射剤、または溶液、懸濁液剤などの経鼻投与製剤の形で非経口的に投与できるが、好ましくは徐放性製剤として、特に好ましくは徐放性注射剤として投与される。また、徐放性製剤が徐放型マイクロカプセルである場合、2カ月以上にわたってGnRHアゴニストあるいはアンタゴニストを放出する長期徐放型マイクロカプセルであることが好ましい。リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリンを生化学的に認められる公知の担体、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、安定剤、結合剤などとともに一般に認められた製剤実施に要求される単位用量形態で混和することによって上記製剤を製造することができる。

【0009】 錠剤、カプセル剤などに混和することができる添加剤としては、例えばゼラチン、コーンスターチ、トラガント、アラビアゴムのような結合剤、結晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターチ、ゼラチン、アルギン酸などのような膨化剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳糖またはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリーのような香味剤などが用いられる。調剤単位形態がカプセルである場合には、前記タイプの材料にさらに油脂のような液状担体を含有することができる。注射のための無菌組成物は注射用水のようなベヒクル中の活性物質、胡麻油、椰子油などのような天然産出植物油など

(7)

11

を溶解または懸濁させるなどの通常の製剤実施に従って処方することができる。注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などが用いられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例、エタノール）、ポリアルコール（例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例、ポリソルベート80（TM）、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが用いられ、溶解補助剤である安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、上記製剤は、例えば、緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液など）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）、酸化防止剤などと配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプル、バイアルなどの密封容器に充填される。上記のGnRHアゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を含有してなる徐放性製剤（特に徐放型マイクロカプセル）は、自体公知の方法、例えば、特開昭60-100516号、特開昭62-201816号、特開平4-321622号、特開平6-192068号、特開平9-132524号、特開平9-221417号、特開平11-279054号、WO 99/360099号公報などに記載の方法に従って製造することができる。上記の徐放性製剤の中でも、特に特開平4-321622号に記載されている「2カ月以上にわたって生理活性物質をゼロ次放出する長期徐放型マイクロカプセル」が好ましく用いられる。

【0010】上記徐放型マイクロカプセルの製造方法の一例を以下に記載する。まず、水にGnRHアゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を約20%ないし70%（W/W）、好ましくは25～65%（W/W）、より好ましくは35～60%（W/W）溶解し、これに必要であればゼラチン、あるいは塩基性アミノ酸などの薬物保持物質を溶解もしくは懸濁し、内水相液とする。これらの内水相液中には、GnRHアゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）の安定性、溶解性を保つためのpH調整剤として、炭酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リン酸、塩酸、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジンおよびそれらの塩などを添加してもよい。また、さらにGnRHアゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸

12

水素ナトリウム、ポリエチレングリコールなどのポリオール化合物などを、あるいは保存剤として、一般に用いられるパラオキシ安息香酸エステル類（メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサルなどを添加してもよい。このようにして得られた内水相液を、高分子重合物を含む溶液（油相）中に加え、ついで乳化操作を行い、W/O型乳化物をつくる。該乳化操作は、公知の分散法が用いられ、たとえば、断続振とう法、プロペラ型攪はん機あるいはタービン型攪はん機などのミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法などが挙げられる。

【0011】ついで、このようにして調製されたW/O型エマルジョンをマイクロカプセル化工程に付するが、該工程としては水中乾燥法あるいは相分離法が適用できる。水中乾燥法によりマイクロカプセルを製する場合は、該W/Oエマルジョンをさらに第3相目の水相中に加え、W/O/W型の3相エマルジョンを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロカプセルを調製する。上記外相の水相中に乳化剤を加えてもよく、その例としては、一般に安定なO/W型エマルジョンを形成するものであればいずれでもよいが、たとえば、アニオン界面活性剤（オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル[Tween 80、Tween 60、アトラスパウダー社]、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体[HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ]など）、あるいはポリビニールピロリドン、ポリビニールアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ、これらの中の1種類か、いくつかを組み合わせ使用してもよい。使用の際の濃度は、約0.01%から20%の範囲から適宜選択でき、より好ましくは約0.05%から10%の範囲で用いられる。油相の溶媒の蒸発には、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、プロペラ型攪はん機、あるいはマグネチックスターラーなどで攪はんしながら徐々に減圧して行うか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら行う。この場合、高分子重合物の固化がある程度進行した時点で、溶媒の脱着をより完全にす目的で、W/O/W型エマルジョンを徐々に加温して行くと所要時間を短縮することができる。

【0012】このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離あるいは濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している遊離のGnRHアゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）、薬物保持物質、乳化剤などを、蒸留水で数回繰り返し洗浄した後、再び、蒸留水などに分散して凍結乾燥する。この際に凝集防止剤（たとえば、マンニトール、ソルビトール、ラクト

(8)

13

ス、ブドウ糖など)を加えてもよい。必要であれば加温し、減圧下でマイクロカプセル中の水分および有機溶媒の脱離をより完全に行う。相分離法によりマイクロカプセルを製する場合は、該W/Oエマルジョンに攪はん下、コアセルベーション剤を徐々に加え、高分子重合物を析出、固化させる。コアセルベーション剤としては、高分子重合物の溶剤に混和する高分子系、鉱物油系または、植物油系の化合物で、カプセル化用重合体を溶解しないものであればよく、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナツ油、アマニ油、鉱物油、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタンなどが挙げられる。これらは2種以上混合して用いてもよい。このようにして得られたマイクロカプセルは、濾過して分取した後、ヘプタン等により繰り返し洗浄し、コアセルベーション剤を除去する。さらに、水中乾燥法と同様の方法で遊離薬物の除去、溶媒の脱離を行う。洗浄中の粒子同志の凝集を防ぐために、凝集防止剤を加えてもよい。上記で得られたマイクロカプセルは、必要であれば軽く粉碎した後、篩過して、大きすぎるマイクロカプセル部分を除去する。マイクロカプセルの粒子径は、平均径として約0.5~1000 μ mの範囲が挙げられ、より好ましくは約2~500 μ mの範囲にあることが望まれる。懸濁注射剤として使用する場合には、その分散性、通針性を満足させる範囲であればよく、たとえば、約2ないし100 μ mの範囲にあることが望ましい。

【0013】上記高分子重合物としては、生体内分解性ポリマー、例えば、 α -ヒドロキシモノカルボン酸類(例、グリコール酸、乳酸等)、 α -ヒドロキシジカルボン酸類(例、リンゴ酸)、 α -ヒドロキシトリカルボン酸(例、クエン酸)等の α -ヒドロキシカルボン酸類の1種以上から合成され、遊離のカルボキシル基を有する重合体、共重合体、またはこれらの混合物；ポリ(α -シアノアクリル酸エステル)；ポリアミノ酸(例、ポリ(γ -ベンジル-L-グルタミン酸)等)；無水マレイン酸系共重合体(例、スチレン-マレイン酸共重合体等)などが用いられる。モノマーの結合様式としては、ランダム、ブロック、グラフトのいずれでもよい。また、上記 α -ヒドロキシモノカルボン酸類、 α -ヒドロキシジカルボン酸類、 α -ヒドロキシトリカルボン酸類が分子内に光学活性中心を有する場合、D-、L-、D-L-体のいずれを用いてもよい。これらの中でも、乳酸-グリコール酸重合体(以下、ポリ(ラクチド- α -グリコリド)、ポリ(乳酸- α -グリコール酸)あるいは乳酸-グリコール酸共重合体と称することもあり、特に明示しない限り、乳酸、グリコール酸のホモポリマー(重合体)及びコポリマー(共重合体)を総称する。また乳酸ホモポリマーは乳酸重合体、ポリ乳酸、ポリラクチドなどと、またグリコール酸ホモポリマーはグリコール酸重合体、ポリグリコール酸、ポリグリコリドなどと称される場合がある)、ポリ(α -シアノアクリル酸

14

エステル)などが好ましい。さらに好ましくは、乳酸-グリコール酸重合体であり、より好ましくは、末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸重合体である。生体内分解性ポリマーは塩であってもよい。塩としては、例えば、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など)や有機塩基(例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等)などとの塩、または遷移金属(例、亜鉛、鉄、銅など)との塩および錯塩などが挙げられる。

【0014】生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合、その組成比(モル%)は約100/0~約40/60が好ましく、約100/0~約50/50がより好ましい。また、2カ月以上にわたって生理活性物質をゼロ次放出する長期徐放型マイクロカプセルの場合、組成比が100/0である乳酸ホモポリマーも好ましく用いられる。該「乳酸-グリコール酸重合体」の最小繰り返し単位の一つである乳酸の光学異性体比は、D-体/L-体(モル/モル%)が約75/25~約25/75の範囲のものが好ましい。このD-体/L-体(モル/モル%)は、特に約60/40~約30/70の範囲のものが汎用される。該「乳酸-グリコール酸重合体」の重量平均分子量は、通常、約3,000~約100,000、好ましくは約3,000~約60,000、さらに好ましくは約3,000~約50,000のものが用いられる。また、分散度(重量平均分子量/数平均分子量)は、通常約1.2~約4.0が好ましく、さらには約1.5~3.5が特に好ましい。該「乳酸-グリコール酸重合体」の遊離のカルボキシル基量は、重合体の単位質量(グラム)あたり通常約20~約1000 μ mol(マイクロモル)が好ましく、さらには約40~約1000 μ mol(マイクロモル)が特に好ましい。上記の重量平均分子量、数平均分子量および分散度とは、重量平均分子量が1,110,000、707,000、455,645、354,000、189,000、156,055、98,900、66,437、37,200、17,100、9,830、5,870、2,500、1,303、504の15種類の単分散ポリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)で測定したポリスチレン換算の分子量および算出した分散度をいう。測定は、高速GPC装置(東ソー製、HLC-8120GPC、検出方式は示差屈折率による)、GPCカラムKF804L \times 2(昭和電工製)を使用し、移動相としてクロロホルムを用いる。流速は1ml/minで行う。

【0015】上記の遊離のカルボキシル基量とはラベル化法により求めたもの(以下、「ラベル化法によるカルボキシル基量」と称する)をいう。具体的にポリ乳酸の場合について述べると、ポリ乳酸 Wmg を5N塩酸/

(9)

15

アセトニトリル (v/v=4/96) 混液2mlに溶解し、0.01M o-ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩 (ONPH) 溶液 (5N塩酸/アセトニトリル/エタノール=1.02/35/15) 2mlと0.15M 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩溶液 (ピリジン/エタノール=4v/96v) 2mlを加えて40℃で30分反応させた後溶媒を留去する。残滓を水洗 (4回) した後、アセトニトリル2mlで溶解し、0.5mol/lのエタノール性水酸化カリウム溶液1mlを加えて60℃で30分反応させる。反応液を1.5N水酸化ナトリウム水溶液で希釈してYmlとし、1.5N水酸化ナトリウム水溶液を対象として544nm吸光度A (/cm) を測定する。一方、DL-乳酸水溶液を基準物質として、その遊離カルボキシル基量 Cmol/Lをアルカリ滴定で求め、またONPHラベル化法でDL-乳酸ヒドラジドとしたときの544nm吸光度をB (/cm) とするとき、重合体の単位質量 (グラム) あたりの遊離のカルボキシル基のモル量は以下の数式で求められる。

$$[\text{COOH}] (\text{mol/g}) = (\text{AYC}) / (\text{WB})$$

また、該「カルボキシル基量」は生体内分解性ポリマーをトルエン-アセトン-メタノール混合溶媒に溶解し、フェノールフタレインを指示薬としてこの溶液をアルコール性水酸化カリウム溶液でカルボキシル基を滴定して求めることもできる (以下、この方法によって求めた値を「アルカリ滴定法によるカルボキシル基量」と称する) が、滴定中にポリエステル主鎖の加水分解反応を競合する結果、滴定終点が不明確になる可能性があり上記ラベル化法で定量するのが望ましい。

【0016】該「乳酸-グリコール酸重合体」は、例えば、乳酸とグリコール酸からの無触媒脱水重縮合 (特開昭61-28521号) あるいはラクチドとグリコリド等の環状ジエステル化合物からの触媒を用いた開環重合 (Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc. 1995年) で製造できる。上記の公知の開環重合方法によって得られる重合体は、得られる重合体の末端に遊離のカルボキシル基を有しているとは限らないが、例えば、EP-A-0839525号に記載の加水分解反応に付すことにより、単位質量あたりにある程度のカルボキシル基量を有する重合体に改変することができ、これを用いることもできる。上記の「末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸重合体」は公知の製造法 (例えば無触媒脱水重縮合法、特開昭61-28521号公報参照) と同様の方法またはそれに準じた方法により製造できる。該マイクロカプセルを注射剤とするには、マイクロカプセルを分散剤 (例、Tween 80、HCO-60、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤 (例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、等張化剤 (例、塩化ナトリウ

16

ム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖など) などと共に水性懸濁剤とするかゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤とし、実際に使用できる徐放性注射剤とする。

【0017】上記のGnRHアゴニスト (好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン) を含有してなる剤 (好ましくは、リュープロレリンまたはその塩 (好ましくは酢酸リュープロレリン) を含有してなる徐放型マイクロカプセルを含有してなる剤) は、そのまま皮下、筋肉内、血管など (好ましくは皮下など) に容易に注射剤および埋め込み剤など (好ましくは注射剤など) として投与することができる。また、その他上記の種々の製剤に成形して投与することもでき、そのような製剤を製造する際の原料物質としても使用され得る。また、上記製剤の投与量は、GnRHアゴニスト (好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン) の含量、剤形、GnRHアゴニスト (好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン) の持続時間、投与対象動物 [例、温血哺乳動物 (例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマなど)] により種々異なるが、該GnRHアゴニスト (好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン) の医薬としての有効量であればよい。たとえば、上記温血哺乳動物に1回あたり投与量として、約0.01mgないし100mg/kg体重、好ましくは約0.02mgないし50mg/kg体重、さらに好ましくは0.05mgないし20mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。また、上記製剤を注射剤として投与する場合、成人の前立腺癌の患者 (体重60kgに対し) においては、一回につきGnRHアゴニスト (好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン) を通常約0.01から50mg程度、好ましくは約0.1から20mg程度、より好ましくは約0.1から15mg程度を皮下あるいは筋肉内に投与すればよい。また、上記のGnRHアゴニスト (好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン) を含有してなる徐放型マイクロカプセルを含有する注射剤として投与する場合には、徐放型マイクロカプセルの薬物徐放期間によって、投与量が異なり、例えば、約1ヶ月に一回の投与を行う場合には、成人の前立腺癌の患者 (体重60kgに対し) において、一回につきGnRHアゴニスト (好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン) を通常約0.01から20mg程度、好ましくは約0.1から10mg程度、より好ましくは約0.1から5mg程度を皮下あるいは筋肉内に投与すればよく、例えば、約3ヶ月に一回の投与を行う場合には、成人の前立腺癌の患者 (体重60kgに対し) において、一回につきGnRH

(10)

17

アゴニスト（好ましくは、リュープロレリンまたはその塩、より好ましくは酢酸リュープロレリン）を通常約0.1から30mg程度、好ましくは約0.1から20mg程度、より好ましくは約1から15mg程度を皮下あるいは筋肉内に投与すればよい。他の動物の場合も、体重60kgあたりに換算した量を投与することができる。

【0018】前記したGnRHアゴニストと種々の併用薬とを組み合わせることにより、(1)GnRHアゴニストまたは併用薬を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができ、QOLを改善することができる、(2)患者の症状（軽症、重症など）に応じて、GnRHアゴニストと併用する薬物を選択することができる、(3)GnRHアゴニストと作用機序が異なる併用薬を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、(4)GnRHアゴニストと作用機序が異なる併用薬を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、(5)GnRHアゴニストと併用薬とを併用することにより、相乗効果が得られる、

(6)GnRHアゴニストと併用薬とを併用することにより、Add-Back療法が可能となる、(7)GnRHアゴニストと併用薬とを併用することにより、MAB(Maximum androgen blockade)療法が可能となる、などの優れた効果を得ることができる。

【0019】以下、GnRHアゴニストと併用薬の具体例を示す。

(1)(ステロイド性または非ステロイド性の)抗アンドロゲン薬

(A)具体例

フルタミド、カゾデックス、ニルタミド、SARM薬（例、LGD-2226）など。

(B)対象疾患

前立腺癌、前立腺肥大症、前立腺癌の術後再発、アルツハイマー病、更年期障害、不定愁訴、前立腺癌の転移など。

(C)効果

①MAB療法が可能になる。

②相乗効果。

③Add-Back療法が可能になる（SARM薬）。

④リビドー、筋肉、骨などへの副作用の軽減（SARM薬）。

【0020】(2)(ステロイド性または非ステロイド性の)抗エストロゲン薬

(A)具体例

タモキシフェン、SERM薬（例、ラロキシフェン、アルゾキシフェン、ラソフォキシフェン、オスペミフェン、TSE-424、HMR-3339、SERM-339、SPC-8490、HM-101、SOC-8490、WAY-140424）、フルベストラント、ER down regulatorなど。

18

(B)対象疾患

乳癌、思春期早発症、子宮内膜症、子宮筋腫、乳癌の術後再発、アルツハイマー病、循環器系疾患、更年期障害、不定愁訴、前立腺癌もしくは乳癌の転移、PMS、月経困難症、カルシウム・リン骨代謝障害など。

(C)効果

①maximum estrogen blockade療法が可能になる。

②Add-Back療法が可能になる。

③子宮内膜症治療の結果、受精卵着床率の向上。

④併用治療による筋腫・腫瘍の縮小の結果、外科手術または放射線治療が容易になる。

⑤血中の可溶性HER2量の濃度に応じた癌の治療が可能になる。

⑥子宮内膜症治療効果を指標とする診断が可能になる。

【0021】(3)化学療法剤

(A)具体例

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤（例えばサイクロフォスファミド（Cyclophosphamide）、イフォスファミド（Ifosfamide））、代謝拮抗剤（例えば、メソトレキセート（Methotrexate）、UFT、5-フルオロウラシル（5-FU））、抗癌性抗生物質（例えばマイトマイシンC（Mitomycin C）、アドリアマイシン（Adriamycin）、ペプロマイシン（Peplomycin））、植物由来抗癌剤（例えば、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール）、ドセタキセル、パクリタキセル、DJ-927、TZ T-1027、DX-8951f（Exatecan）、DE-310、シスプラチン（Cisplatin）、カルボプラチン、エトポキシド、ペントスタチン、ネダプラチン、ミトキサントロン（Mitoxantrone）、プロカルバジン、ソブゾキサン、トレチノイン、トレミフェン、クレスチン、ウベニメクス、ピシバニール、レンチナン、シゾフィランなどが用いられる。

(B)対象疾患

前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発など。

(C)効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

【0022】(4)5 α -レダクターゼ阻害薬

(A)具体例

①5 α -レダクターゼ2阻害薬

フィナステリド、デュタステリド、イゾンステリド、エプリステライドなど。

②5 α -レダクターゼ1阻害薬

WO93/23420号に記載の化合物、WO95/11254号に記載の化合物、4,7 β -ジメチル-4-アザ-5 α -コレスタン-3-オン、3-オキソ-4-アザ-4,7 β -ジメチル-16 β -(4-クロロフェノキシ)-5 α -アンドロスタン、3-オキソ-4-アザ-4,7 β -ジメチル-16 β -(ファフキシ)-5 α -アンドロスタンなど。

③5 α -レダクターゼ1および5 α -レダクターゼ2の二

(11)

19

重阻害薬

WO95/07927号に記載の化合物、3-オキソ-4-アザ-17 β -(2,5-トリスロオロメチルフェイル-カルバモイル)-5 α -アンドロスタンなど。

(B) 対象疾患

前立腺癌、前立腺肥大症、思春期早発症、前立腺癌の術後再発、アルツハイマー病、前立腺癌の転移など。

(C) 効果

- ①MAB療法が可能になる。
- ②相乗効果。
- ③副作用の軽減。

【0023】(5) α -受容体阻害薬

(A) 具体例

タムスロシン、プラゾシン、テラゾシン、ドキサゾシン、セロドシン、アルフゾミンなど。

(B) 対象疾患

前立腺肥大症など。

(C) 効果

- ①相乗効果。
- ②副作用の軽減。

【0024】(6) アロマターゼ阻害薬

(A) 具体例

アナストロゾール、レトロゾール、フィンゾロール、エクセメスタンなど。

(B) 対象疾患

乳癌、思春期早発症、子宮内膜症、子宮筋腫、乳癌の術後再発、循環器系疾患、更年期障害、乳癌の転移など。

(C) 効果

- ①maximum estrogen blockade療法が可能になる。
- ②相乗効果。
- ③副作用の軽減。
- ④子宮内膜症治療の結果、受精卵着床率の向上。
- ⑤併用治療による筋腫・腫瘍の縮小の結果、外科手術または放射線治療が容易になる。

【0025】(7) 17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害薬

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、前立腺癌もしくは乳癌の転移など。

(C) 効果

- ①MABおよびmaximum estrogen blockade療法が可能になる。
- ②子宮内膜症治療の結果、受精卵着床率の向上。
- ③併用治療による筋腫・腫瘍の縮小の結果、外科手術または放射線治療が容易になる。

【0026】(8) 副腎系アンドロゲン産生阻害薬

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、思春期早発症、子宮内膜症、子宮筋腫、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、アルツハイマー病、前立腺癌もしくは乳癌の転移など。

20

(C) 効果

- ①MABおよびmaximum estrogen blockade療法が可能になる。
- ②相乗効果。
- ③副作用の軽減。
- ④併用治療による筋腫・腫瘍の縮小の結果、外科手術または放射線治療が容易になる。

【0027】(9) 性ホルモン合成阻害薬

①リアーゼ阻害薬

10 (A) 具体例

アビラテロン、(±)-7-(5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール、(±)-7-(5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール、(±)-7-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール、(±)-7-(4'-フルオロ

20 [1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール、(±)-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチル-2-ナフタミド、(±)-N-エチル-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフタミド、(±)-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-N-イソプロピル-2-ナフタミド、

30 (±)-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフタミド、(±)-7-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール、(±)-7-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール、(±)-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチル-2-ナフタミド、(±)-6-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフタミド、(±)-7-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール、(-)-7-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール、(+)-7-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-オール、

50

(12)

21

(-) - 7 - (4' - フルオロ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 7 - オール, (+) - 6 - (7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 7 - イル) - N - メチル - 2 - ナフタミド, (-) - 6 - (7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 7 - イル) - N - メチル - 2 - ナフタミド, (+) - 6 - (7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 7 - イル) - 2 - ナフタミド, (-) - 6 - (7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 7 - イル) - 2 - ナフタミドなどのリアーゼ (C 17, 20 - lyase) 阻害薬など。

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、思春期早発症、子宮内膜症、子宮筋腫、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、アルツハイマー病前立腺癌もしくは乳癌の転移など。

(C) 効果

①MABおよびmaximum estrogen blockade療法が可能になる。

②相乗効果。

③副作用の軽減。

④併用治療による筋腫・腫瘍の縮小の結果、外科手術または放射線治療が容易になる。

【0028】(10) りん酸化酵素阻害薬

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の転移など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

③血中の可溶性HER2量の濃度に応じた癌の治療が可能になる。

【0029】(11) チロシンりん酸化酵素阻害薬

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の転移など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

③血中の可溶性HER2量の濃度に応じた癌の治療が可能になる。

【0030】(12) ホルモン療法剤

(A) 具体例

黄体ホルモン剤 (例、MPAなど)、アンドロゲン薬、エストロゲン薬、成長ホルモンおよびその誘導体、成長ホルモン分泌促進薬など。

(B) 対象疾患

小人症、更年期障害、不定愁訴など。

(C) 効果

①MAB療法が可能になる。

22

②相乗効果。

③副作用の軽減。

④血中の可溶性HER2量の濃度に応じた癌の治療が可能になる。

【0031】(13) 受容体型チロシンキナーゼ阻害薬

(A) 具体例

ゲフィチニブ (イレッサ (iressa) TM)、メシル酸イマチニブ (グリベックTM)、ODI-774、セマキサニブ、SU-6668、SU-101、GW-2016、CI-1033、セツキシマブ、2-[1-[3-[4-[2-[(E) - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) エテニル] オキサゾール - 4 - イル] メトキシフェニル] プロピル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 1 - エタノール, 1 - {3 - [3 - ({2 - [(E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エテニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル} メトキシ) フェニル] プロピル] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール, 1 - (4 - {4 - [(2 - { (E) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル} - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) メトキシ] フェニル] プチル] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール, 2 - [1 - [4 - [4 - [[2 - [(E) - 2 - (4 - エチルフェニル) エテニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メトキシ] フェニル] プチル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 1 - エタノール, [1 - [4 - [4 - [[2 - [(E) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エテニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メトキシ] フェニル] プチル] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール, 3 - [1 - (3 - {3 - [(2 - { (E) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル} - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) メトキシ] フェニル] プチル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 1, 2 - プロバンジオール, 3 - (1 - {4 - [4 - ({2 - [(E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エテニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル} メトキシ) フェニル] プチル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1, 2 - プロバンジオール, [1 - [4 - [4 - [[2 - [(E) - 2 - (4 - メチルフェニル) エテニル] - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メトキシ] フェニル] プチル] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール, 1 - (3 - {3 - [(2 - { (E) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル} - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) メトキシ] フェニル] プロピル] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾールもしくは1 - (3 - {3 - [(2 - { (E) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エテニル} - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル) メトキシ] フェニル] プロピル] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾールまたはその塩など。

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、前

(13)

23

立腺癌もしくは乳癌の転移など。

(C) 効果

- ①MAB療法が可能になる。
- ②相乗効果。
- ③副作用の軽減。
- ④血中の可溶性HER2量の濃度に応じた癌の治療が可能になる。

【0032】(14) 骨代謝調節薬

(A) 具体例

ビスホスネート(ビスホスホン酸)、ビスフォスフォネート系化合物(例、アレンドロン酸、エチドロン酸、イバンドロン酸、インカドロン酸、リセドロン酸、クロドロン酸、パミドロン酸、オルパドロン酸、ゾレドロン酸、チルドロン酸、ネリドロン酸、ミノドロン酸、EB-1053、YH529など)、成長ホルモン分泌促進薬(MK-0677)、イブリフラボン、オステオプロテゲリンなど。

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、前立腺癌もしくは乳癌の骨転移、更年期障害、カルシウム・リン骨代謝障害など。

(C) 効果

- ①相乗効果。
- ②副作用の軽減。
- ③骨痛を緩和できる。

【0033】(15) 免疫療法薬

(15-1) 前立腺(癌)特異的な免疫療法に用いられる抗体、ワクチン、免疫賦活

(A) 具体例

例えば、微生物または菌体成分(例えば、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール)、免疫増強活性のある多糖類(例えば、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例えば、インターフェロン、インターロイキン)などが用いられる。具体的には、PSMA(Prostate-Specific Membrane Antigen)vaccine(Northwest Bio)、Dendritic cell therapy(Dendreon)、MDX-220(Medarex)、MAB-PSMA(Biovation)、Anti-PSM vaccine(M&E Biothech)、Prostate cancer vaccine(Corxia)、MAB-PSA(AltaRex)、MAB-PSMA(Northwestbiotherapeutics)、MAB-PSCA(UroGenesys)など。

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、前立腺癌もしくは乳癌の転移など。

(C) 効果

- ①MAB療法が可能になる。
- ②相乗効果。
- ③副作用の軽減。
- ④併用治療による筋腫・腫瘍の縮小の結果、外科手術または放射線治療が容易になる。
- ⑤血中の可溶性HER2量の濃度に応じた癌の治療が可

24

能になる。

(15-2) その他の抗体

(A) 具体例

131I-chTNT-1/B(Peregrine Pharm)、MAB-bispecific-HER2(Medarex)、Cetuximab、Bevacizumab(Genentech)、SK-1 MAB(Hygeia)、PE-40-MAB(BR96, BMS)、J-591、Anti-EGFR MABなど。

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌、子宮内膜症、子宮筋腫、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、前立腺癌もしくは乳癌の転移など。

(C) 効果

- ①MAB療法が可能になる。
- ②相乗効果。
- ③副作用の軽減。
- ④併用治療による筋腫・腫瘍の縮小の結果、外科手術または放射線治療が容易になる。
- ⑤血中の可溶性HER2量の濃度に応じた癌の治療が可能になる。

(15-3) その他のワクチンあるいは免疫賦活薬

(A) 具体例

MAK cells+bispecific antibody(IDM SA)、IL-2+サイトカイン(CEL-SCI)、Cancer vaccine(Onyvax)、Heat-killed M. vaccae(SR Pharma)、GBC-590(SafeScience)、Cancer vaccine(ImmunoTherapy)、ADJUVAX-100-A(Jenner)、IPS-21(Biostar)、Mycobacterium Cell wall Complex、GPI-0100(Galenica Pharm)、Globo-H-KLM vaccine、BPH therapy(Zonagen)、Anti-PSM vaccine(M&E Biothech)、Prostate cancer vaccine(Corxia)など。

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、前立腺癌もしくは乳癌の転移など。

(C) 効果

- ①MAB療法が可能になる。
- ②相乗効果。
- ③副作用の軽減。
- ④併用治療による筋腫・腫瘍の縮小の結果、外科手術または放射線治療が容易になる。
- ⑤血中の可溶性HER2量の濃度に応じた癌の治療が可能になる。

【0034】(16) EGFRあるいはEGFRの抗体やワクチン

(A) 具体例

cetuximab(IMC C225、ImClone Systems)、EGFRワクチンなど。

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発、前立腺癌もしくは

(14)

25

は乳癌の転移など。

(C) 効果

①MAB療法が可能になる。

②相乗効果。

③副作用の軽減。

④併用治療による筋腫・腫瘍の縮小の結果、外科手術または放射線治療が容易になる。

⑤血中の可溶性HER2量の濃度に応じた癌の治療が可能になる。

【0035】(17) T細胞分化調節薬

(A) 具体例

6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)キノリン-3-カルボン酸エチルエステル(特開平7-118266号公報)など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

【0036】(18) HER2抗体

(A) 具体例

トラスツズマブ(ハーセプチンTM)など。

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

③併用治療による筋腫・腫瘍の縮小の結果、外科手術または放射線治療が容易になる。

④血中の可溶性HER2量の濃度に応じた癌の治療が可能になる。

【0037】(19) サイトカイン/ケモカイン阻害薬

(A) 具体例

(19-1) タンパク質製剤

(i) TNF阻害薬

エタナーセプト、インフリキシマブ、D2E7、CDP-571、PASSTNF- α 、可溶性TNF受容体、TNF- α 結合蛋白、抗TNF- α 抗体、DPC-333、sTNF-R1、TBP-1、CDP-870、PASS-TNF- α 、ISIS-104838など。

(ii) インターロイキン-1阻害薬

アナキンラ(インターロイキン-1受容体拮抗薬)、可溶性インターロイキン-1受容体など。

(iii) インターロイキン-6阻害薬

MRA(抗インターロイキン-6受容体抗体)、抗インターロイキン-6抗体、Sant-7(インターロイキン-6受容体拮抗薬)など。

(iv) インターロイキン-10薬

インターロイキン-10など。

(v) インターロイキン-12阻害薬

抗インターロイキン-12抗体など。

26

(v) インターフェロン- α および- γ 阻害、およびTNF- α 阻害を併せ持つ薬物

AGT-1

(19-2) 非タンパク質製剤

(i) CXCR4拮抗薬

(ii) CCR7拮抗薬

(iii) MAPキナーゼ阻害薬

PD-98059、BRIB-796、SCIO-469、SB-281832、RWJ-67657RO-320-1195など。

(iv) 遺伝子調節薬

SP-100030、NF- κ B、NF- κ B、IKK-1、IKK-2、AP-1などシグナル伝達に関係する分子の阻害薬など。

(v) サイトカイン産生抑制薬

T-614、SR-31747、ソナチモドなど。

(vi) TNF- α 変換酵素阻害薬

(vii) インターロイキン-1 β 変換酵素阻害薬 HMR3480/VX-740など。

(viii) インターロイキン-6拮抗薬

20 SANT-7など。

(ix) インターロイキン-8阻害薬

IL-8拮抗薬、CXCR1 & CXCR2拮抗薬など。

(x) ケモカイン拮抗薬

MCP-1拮抗薬など。

(xi) インターロイキン-2受容体拮抗薬

デニロイキン ディフチトックスなど。

(xii) Therapeutic vaccines TNF- α ワクチンなど。

(xiii) 遺伝子治療薬

30 インターロイキン-4、インターロイキン-10、可溶性インターロイキン-1受容体、可溶性TNF- α 受容体、HSV-tkなど抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬。

(xiv) アンチセンス化合物

ISIS-104838など。

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の転移など。

(C) 効果

①相乗効果。

40 ②副作用の軽減。

③併用治療による筋腫・腫瘍の縮小の結果、外科手術または放射線治療が容易になる。

④血中の可溶性HER2量の濃度に応じた癌の治療が可能になる。

【0038】(20) エンドセリン受容体アンタゴニスト

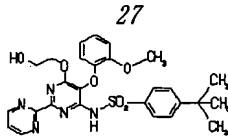
(A) 具体例

アトラセンタン; YM-598; TA-0201;

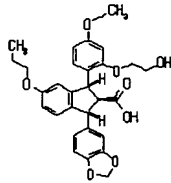
【化9】

50

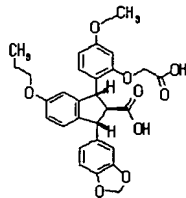
(15)



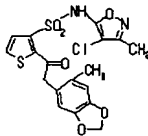
(Bosentan) ;
【化10】



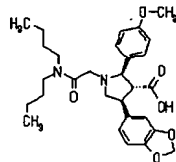
(SB-217242) ;
【化11】



(SB-209670) ;
【化12】



(TBC-11251) ;
Cyclo [-Asp-Pro-Val-Leu-Trp-]
(BQ-123) ;
Cyclo [-D-Asp-Asp(R1)-Asp-D-Thg(2)-Leu-D-Trp-]
〔式中、Asp(R1)はアスパラギン酸β-4-フェニルピペラジニアミド残基を、Thg(2)は2-チエニルグリシン残基を示す。〕で表されるペプチド又はそのジナトリウム塩；
【化13】



(ABT-627) 等に加え、LU-135252、J-104132、ABT-546、EP-A-436189、EP-A-457195、EP-A-460679、EP-A-496452、EP-A-499266、EP-A-510526、EP-A-526642、EP-A-526708、EP-A-528312、EP-A-552489、EP-A-555537、EP-A-626174、EP-A-65546

28

3、EP-A-714909、EP-A-815870、WO91/13089、WO92/12991、WO92/20706、WO93/10144、WO93/13218、WO93/17701、WO93/21219、JP-A-244097/1992、JP-A-261198/1992、JP-A-283600/1992、JP-A-288099/1992、JP-A-178890/1993、JP-A-279390/1993、またはJP-A-173161/1995

10 記載の化合物。

(B) 対象疾患

前立腺癌、前立腺癌の術後再発など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

【0039】(21) アンギオテンシンII受容体アンタゴニスト

(A) 具体例

ロサルタンカリウム、バルサルタン、カンデサルタン

20 シレキセチル、テルミサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン、エプロサルタンなど。

(B) 対象疾患

前立腺癌、前立腺癌の術後再発など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

【0040】(22) シクロオキシゲナーゼ抑制薬(COX-I選択的阻害薬、COX-II選択的阻害薬など)

30 (A) 具体例

サリチル酸誘導体(例、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン)、MK-663、バルデコキシブ、バレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、SC-57666、チラコキシブ、S-2474、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェン、CS-502、CT-3、ABT-963、LAS-33826、ONO-2506など。

(B) 対象疾患

前立腺癌、前立腺癌の術後再発など。

40 (C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

【0041】(23) ボンベシン受容体アンタゴニスト、抗ボンベシン受容体抗体、リガンドトキシン複合体など

(B) 対象疾患

前立腺癌、乳癌、前立腺癌もしくは乳癌の術後再発など。

(C) 効果

50 ①相乗効果。

(16)

29

②副作用の軽減。

【0042】(24) カルシトニン受容体アンタゴニスト、抗カルシトニン受容体抗体、リガンドートキシン複合体など

(B) 対象疾患

前立腺癌、前立腺癌の術後再発など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

【0043】(25) ソマトスタチン受容体アンタゴニスト、抗ソマトスタチン受容体抗体、リガンドートキシン複合体など

(B) 対象疾患

前立腺癌、前立腺癌の術後再発など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

【0044】(26) セロトニン受容体アンタゴニスト、抗セロトニン受容体抗体、リガンドートキシン複合体など

(A) 具体例

アゴメラチン(S-20098)、DU-125530、NAD-299、CP-448187など。

(B) 対象疾患

前立腺癌、前立腺癌の術後再発など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

【0045】(27) GHRH受容体アンタゴニスト、抗GHRH受容体抗体、リガンドートキシン複合体など

(A) 具体例

CMPD-1など。

(B) 対象疾患

前立腺癌、前立腺癌の術後再発など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

【0046】(28) アンドロゲン受容体発現増強薬 IL-6など。

(B) 対象疾患

前立腺癌、前立腺癌の術後再発など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

【0047】(29) アンドロゲン受容体発現低下薬

(B) 対象疾患

前立腺癌、前立腺癌の術後再発など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

30

【0048】(30) サイトカイン作用調節薬

(B) 対象疾患

子宮内膜症、子宮筋腫など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

【0049】(31) 細胞増殖因子作用阻害薬

(B) 対象疾患

子宮内膜症、子宮筋腫など。

(C) 効果

①相乗効果。

②副作用の軽減。

【0050】(32) その他

血管新生阻害薬、中枢性薬剤〔例、抗不安薬、睡眠導入薬、精神分裂病治療薬、パーキンソン氏病治療薬、抗痴呆薬(例、脳循環改善薬、脳代謝賦活薬など)〕、降圧薬、糖尿病治療薬、抗高脂血症薬、栄養剤(例、ビタミン剤など)、消化吸収促進剤、胃腸薬など。

【0051】Add-Back療法とは、GnRHアゴニストの投与により血中の性ホルモン(テストステロン、エストロゲン、エストラジオールなど)を低下させて、これらホルモンに依存して増悪化する疾患の予防・治療を行う場合に、これらホルモンの低下、すなわち薬効に起因する副作用(例えば、骨塩量の低下)を軽減させるために、これらホルモンまたはホルモンと同等と見なされる薬剤(以下、Add-Back剤と略記する場合がある)を補助的に投与してやる治療方法をいう。主としてAdd-Back剤は経口投与により、投与するのが好ましい。

【0052】MAB療法とは、前立腺におけるすべてのアンドロゲン作用をブロックする治療法である。たとえば、精巣由来のアンドロゲンの作用をブロックするための外科的去勢あるいはGnRHアゴニストと、副腎由来のアンドロゲンの作用をブロックするためのアンチアンドロゲンを併用する治療法をいう。

【0053】GnRHアゴニストおよび併用薬の併用に際しては、GnRHアゴニストと併用薬の投与時期は限定されず、GnRHアゴニストまたはその製剤と併用薬またはその製剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。GnRHアゴニストと併用薬とを組み合わせるなる医薬(以下、本発明の併用薬と略記する場合がある)の投与形態は、特に限定されず、投与時に、GnRHアゴニストと併用薬とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、

(1) GnRHアゴニストと併用薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) GnRHアゴニストと併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の

50

(17)

31

同一投与経路での同時投与、(3) GnRHアゴニストと併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) GnRHアゴニストと併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) GnRHアゴニストと併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、GnRHアゴニスト; 併用薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

【0054】上記併用薬を含有する製剤は、毒性が低く、例えば、併用薬を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して製剤、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤、(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。該製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等があげられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

【0055】賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼト

32

ニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤; 例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

【0056】併用薬を含有する製剤における併用薬の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。なお、前記したGnRHアゴニストを含有する製剤に併用薬を配合させる場合も同様の含有量でよい。併用薬を含有する製剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。例えば、併用薬は、分散剤(例、ツイーン(Tween) 80(アトラスパウダー社製、米国)、HCO 60(日光ケミカルズ製)、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン等)、安定化剤(例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等)、界面活性剤(例、ポリソルベート80、マクロゴール等)、可溶剤(例、グリセリン、エタノール等)、緩衝剤(例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、pH調節剤(例、塩酸、水酸化ナトリウム等)、保存剤(例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等)、溶解剤(例、濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(例、プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等)などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

【0057】経口投与用製剤とするには、自体公知の方

(18)

33

法に従い、併用薬を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）又は滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ）、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

【0058】例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、併用薬を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド

〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

【0059】以下に、〔1〕併用薬の注射剤およびその調製、〔2〕併用薬の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕併用薬の舌下錠、パッカール又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

〔1〕注射剤およびその調製

併用薬を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。該注射剤は、併用薬と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールな

34

どの有機酸塩などが挙げられる。注射剤中の併用薬の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%が好ましい。

【0060】また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。注射剤はpH調節剤の添加により2～12好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。注射剤はGnRHアゴニストまたは併用薬と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高圧加熱滅菌するのがよい。さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

【0061】〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

併用薬を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジル

(19)

35

メタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体)、オイドラギットNE-30D (メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体) などのオイドラギット類 (ローム・ファーマ社) などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油 (例、ラブリワックス (フロイント産業) など) などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

【0062】膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。このような酸性の解離基を有し pH 依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー (Carbomer) 934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル (polycarbophil)、カルシウムポリカーボフィル (calcium polycarbophil) (前記はいずれもBFグッドリッチ社製)、ハイビスワコー103、104、105、304 (いずれも和光純薬 (株) 製) などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

【0063】徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアシル基又はカルボキシアシル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90% (w/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w) である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w) 以下、好ましくは約5～約40% (w/w)、さらに好ましくは約5～約35% (w/w) である。ここで上記% (w/w) は被膜剤液から溶媒 (例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等) を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

【0064】徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造され

36

る。

I. 薬剤を含む核の調製

被膜剤で被覆される薬物を含む核 (以下、単に核と称することがある) の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000 μ m、さらに好ましくは約500ないし約1,400 μ mである。核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w) である。

【0065】核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニックF68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスボピドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

【0066】核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール (例、メタノール、エタノールなど) 等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や溶融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100 μ mないし約1,500 μ mであるものが好ましい。核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアシル基又はカルボキシアシル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピル

(20)

37

メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

【0067】II. 核の被膜剤による被覆

前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質及び pH 依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし35% (w/w) である。

【0068】被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水/有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。被膜剤による被膜後、必要

38

に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

【0069】速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アピセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4w/w%、好ましくは約20～約98.5w/w%、さらに好ましくは約30～約97w/w%である。速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

【0070】速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスボイドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスプロタブ）、部分α化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30w/w%、好ましくは約0.5～約15w/w%である。

【0071】速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでいてもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンな

(21)

39

ど)、滑沢剤(例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸(例えば、アエロジル(日本アエロジル))、界面活性剤(例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など)、着色剤(例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類)、必要ならば、橋味剤(例えば、甘味剤、香料など)、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バッチカルグラニュレーター、万能練合機(畑鉄工所製)、流動層造粒機FD-5S(パウレック社製)等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせ投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤(例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等)に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

【0072】〔3〕舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠(フィルム)であってもよい。舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤としては、併用薬と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるためにβ-シクロデキストリン又はβ-シクロデキストリン誘導体(例、ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリンなど)などを含有していてもよい。上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好まし

40

い。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース(例、微結晶セルロースなど)が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム(例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム)、アルギン酸塩(例、アルギン酸ナトリウム)、セルロース誘導体(例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸(例、カーボマー)、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸バルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

【0073】舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤は、併用薬と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バツカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

【0074】粘膜貼付錠(フィルム)に成型する場合は、併用薬および上記した水分散性ポリマー(好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて(cast)フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー(例、ポリカルボフィル、カルボボール)を含有させてもよい。流延は、非接着性

(22)

41

表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

【0075】好ましい口腔内速崩壊剤としては、併用薬と、併用薬とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、GnRHアゴニストまたは併用薬を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。該口腔内速崩壊剤の組成物中には、併用薬に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ（psyllium）種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形化の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、併用薬の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

【0076】保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラード社のFD&Cブルー-2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープフルーツおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルター

42

ム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフインが含まれる。製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の併用薬を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）併用薬の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、パッカールなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

【0077】上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 β -シクロデキストリン又は β -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じて含有していてもよい。

【0078】併用薬を含有する製剤の投与量は、併用薬の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、前立腺癌の患者（成人、体重約60kg）一人あたり、通常、併用薬として、それぞれ1日約0.01～約1000mg/kg、好ましくは約0.01～約100mg/kg、より好ましくは約0.1～約100mg/kg、とりわけ約0.1～約50mg/kgを、なかでも約1.5～約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。併用薬は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001～2000mg、好ましくは約0.01～500mg、さらに好ましくは、約0.1～100mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

(23)

43

【0079】併用薬を含有する製剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬を先に投与した後、GnRHアゴニストを投与してもよいし、GnRHアゴニストを先に投与し、その後で併用薬を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬を先に投与する場合、併用薬を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内にGnRHアゴニストを投与する方法が挙げられる。GnRHアゴニストを先に投与する場合、GnRHアゴニストを投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬を投与する方法が挙げられる。

【0080】本明細書中に記載されるポリペプチドにおけるアミノ酸、ペプチド、保護基等に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関し光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。略号の例を以下に示す。

Abu	: アミノ酪酸
Aibu	: 2-アミノ酪酸
Ala	: アラニン
Arg	: アルギニン
Gly	: グリシン
His	: ヒスチジン
Ile	: イソロイシン
Leu	: ロイシン
Met	: メチオニン
Nle	: ノルロイシン
Nval	: ノルバリン
Phe	: フェニルアラニン
Phg	: フェニルグリシン
Pro	: プロリン
(Pyr) Glu	: ピログルタミン酸
Ser	: セリン
Thr	: スレオニン
Trp	: トリプトファン
Tyr	: チロシン
Val	: バリン
D2Nal	: D-3-(2-ナフチル) アラニン残基
DSer (tBu)	: O-tert-ブチル-D-セリン
DHis (ImBzl)	: N ^ε -ベンジル-D-ヒスチジン
PAM	: フェニルアセタミドメチル
Boc	: t-ブチルオキシカルボニル
Fmoc	: 9-フルオレニルメチルオキシカ*

参考例2 ラロキシフェン含有錠剤

(1) ラロキシフェン

(2) 食塩

44

* ルボニル

Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Bzl	: ベンジル
Cl ₂ -Bzl	: 2,6-ジクロロベンジル
Tos	: p-トルエンシルボニル
HONb	: N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド
HOBT	: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HOBT	: 3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン
MeBzl	: 4-メチルベンジル
Bom	: ベンジルオキシメチル
Bum	: t-ブトキシメチル
Trt	: トリチル
DNP	: ジニトロフェニル
DCC	: N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

【0081】

【実施例】以下に参考例、実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

【0082】参考例1 酢酸リユープロレリン含有マイクロカプセル

6.7mlの蒸留水に酢酸リユープロレリン5.8gを溶解した。これに別に溶解、濾過したポリ乳酸（重量平均分子量：15000）（51.6g）を含むジクロロメタン溶液138gを添加し、オートミキサーで9分間攪拌乳化（回転数：約6000rpm）した後、15℃に調整した。これを予め溶解、濾過し同じ温度に調整した0.1%ポリビニールアルコール（PVA）水溶液13.5Lに加えて乳化した。この場合、ホモミックラインフロー（特殊機化）を用い、ミキサーの回転数は約7000rpmで乳化した。このW/O/Wエマルジョンを軽く攪拌しながら約3時間ほど脱溶媒した（水中乾燥法）。得られたマイクロカプセルを74μmのフルイを通して粗い粒子を除去した後、濾過あるいは遠心分離によって分離した。これを蒸留水で洗浄し、遊離の薬物、PVAを除去した後、少量の水で再分散しDマンニトール8.7gを溶解し、篩過後、凍結乾燥した。乾燥時の棚温度は徐々に上昇させ、最終5℃で69時間乾燥させた。これを篩過粉碎してマイクロカプセル末を得た。この操作で15%D-マンニトール含有のマイクロカプセル末58gが得られた。

【0083】

5.0mg

20.0mg

(24)

45

(3) 蒸留水

ラロキシフェン 5.0mgおよび食塩20.0mgを蒸留水に溶解させ、水を加えて全量2.0mlとする。溶液をろ過し、無菌条件下に2mlのアンフルに充填する。アンプル*

参考例3

(1) ラロキシフェン	50mg
(2) ラクトース	34mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20mg

計 120mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

【0085】実施例1

参考例1で得られた製剤と参考例2または3で得られた製剤とを組み合わせる。

46

全量2mlとする

*ルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

【0084】

【0086】

【発明の効果】 GnRHアゴニストと特定の薬物を併用することにより、各種疾病に対する予防・治療効果の向上、副作用の軽減等の優れた効果を得ることができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K	31/42	A 6 1 K	31/42
	31/4535		31/4535
	31/506		31/506
	31/663		31/663
	38/00	A 6 1 P	3/14
A 6 1 P	3/14		5/06
	5/06		9/00
	9/00		13/08
	13/08		15/00
	15/00		15/08
	15/08		15/12
	15/12		19/08
	19/08		25/28
	25/28		35/00
	35/00		35/04
	35/04		43/00
	43/00	C 0 7 K	7/06
// C 0 7 K	7/06		7/64
	7/64	A 6 1 K	37/02
			1 2 1

(25)

F ターム (参考) 4C076 AA61 CC30 DD38 EE06 EE24
4C084 AA02 AA20 BA01 BA08 BA09
BA17 BA23 BA24 CA62 MA02
ZA16 ZA36 ZA81 ZA96 ZB26
ZC03 ZC21 ZC75
4C086 AA01 BA08 BC21 DA34 GA04
GA12 MA02 MA04 NA05 ZA16
ZA36 ZA81 ZA96 ZB26 ZC03
ZC21 ZC75
4H045 AA10 AA30 BA14 BA15 EA20